

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭64-61423

⑬ Int.Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和64年(1989)3月8日

A 61 K 31/785  
C 07 H 15/26

ADU

7431-4C  
7417-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 水溶性高分子制ガン剤

⑯ 特 願 昭62-217918

⑰ 出 願 昭62(1987)9月2日

⑱ 発 明 者 勢 藤 隆 群馬県前橋市下川町45-3  
⑲ 出 願 人 日本化薬株式会社 東京都千代田区富士見1丁目11番2号  
⑳ 出 願 人 財団法人疫生物化学研 東京都品川区上大崎3丁目14番23号  
㉑ 代 理 人 弁理士 竹田 和彦

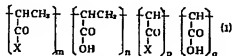
明 細 書

# 1. 発明の名称

水溶性高分子制ガン剤

## 2. 特許請求の範囲

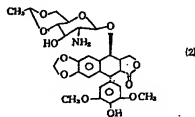
アクリル酸の重合物又は、アクリル酸とマレイン酸の共重合物の側鎖のカルボキシル基にアミノエトボンドをアミド結合で共有結合させた下記式(1)の構成単位を有する水溶性高分子制ガン剤。



(式中、Xは次の意味を示す。)

X: 一般式(2)で示される4'-O-(2-アミノ-4,6-O-エタリデン-2-エトキシ)-β-D-グルコピラニル)  
-4'-デメタル-4-エビポドフィロキソンのアミン残基。

またm, nは自然数、p, qは0又は自然数であって構成単位の数を示し10 < m + n + p + q < 10,000である。)



## 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明はその制ガン作用が改良された水溶性高分子制ガン剤に関するものである。

(従来の技術)

4'-デメタル-エビポドフィロキソ-β-D-エタリデングリコシド(一般名、エトボシド)は抗癌薬作用を有する化合物として実験に臨床応用されている。又エトボシドの誘導体である4'-O-(2-アミノ-4,6-O-エタ

リデシ-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル)-4'-デメチル-4-エビドフィロトキシン(以後アミノエトボシドと称す。)はそれ自身エトボシドと同等の抗腫瘍効果をもつことは公知(特開昭60-32799号)である。制ガン剤を高分子化合物に結合する試みは種々おこなわれているがエトボシド及びエトボシドの誘導体についてはまだ試みられていない。

〔発明が解決しようとする問題点〕

上記のエトボシドは実験動物腫瘍系に於て幅広い抗腫瘍スペクトラムを有し、臨床においても肝小細胞癌、白血病、泌尿器癌、絨毛疾患などに優れた効果を示す制ガン剤であるが、水に対する溶解度が極めて小さく実験の治療時の注射及び経口投与に於て極めて苦勞しているのが現状である。我々は、種々のエトボシド誘導体を作製し水溶性エトボシドを可能にしたが毒性の軽減の点ではいまだに不満足である。

最近、制ガン剤を高分子化することにより、その高い腫瘍内集積性のため正常細胞に対する

毒性が軽減することや、血中での安定性の利点が論ぜられている。耐性癌についてもその腫瘍細胞への取り込みの機序の違いから有効性が期待される。

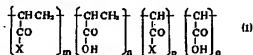
〔問題点を解決するための手段〕

高分子物質と制ガン剤とを化学結合させる際血中では比較的安定で存在し、細胞内に取り込まれた後にその結合が切断されるアミド結合を使用することとした。上記のエトボシドには利用するアミノ基がないため、エトボシドの糖環の2-位の水酸基をアミノ基で置換したアミノエトボシドを使用した。高分子物質としては、水溶性のアクリル酸の重合物又は、アクリル酸とマレイン酸の共重合物のカルボキシル基でアミノエトボシドのアミノ基とアミド結合で共有結合した。

こうして得られた水溶性高分子エトボシドは水溶性も著しく増加し、実験動物による抗腫瘍試験でも良好な抗腫瘍効果を示した。

即ち、本発明は、アクリル酸の重合物又は、

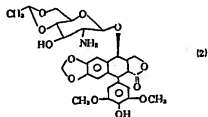
アクリル酸とマレイン酸の共重合物の側鎖のカルボキシル基にアミノエトボシドをアミド結合で共有結合させた下記式(1)の構成単位を有する水溶性高分子制ガン剤に関する。



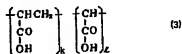
(式中、Xは次の意味を示す。)

X: 一般式(2)で示される4-O-(2-アミノ-4,6-O-エチリデン-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル)-4'-デメチル-4-エビドフィロトキシンのアミン置基。

またm, nは自然数、p, qは0又は自然数であつて構成単位の数を示し10<m+n+p+q<10,000である。)



本発明の式(1)の構成単位を有する水溶性高分子制ガン剤を製造するには、例えば、式(3)



(式中、kは自然数でlは0又は自然数を表し、10<k+l<10,000である。)の構成単位を有する水溶性のアクリル酸の重合物又は、アクリル酸とマレイン酸の共重合物のカルボキシル基の一部を水又は緩衝剤と極性有機溶媒の混合溶媒中でN-ヒドロキシスチレンイミドとジシクロヘキシルカルボジイミドや1-エチ

ル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩等の重合剤との反応で活性エステルを生成させたのち前記一般式(2)で示されるアミノエトボジドを反応させることにより高分子化アミノエトボジドを得る。全体のカルボキシ基に対して、所定量のN-ヒドロキシスクンイミド、アミノエトボジド及び重合剤を用いれば、アミノエトボジドの割合を調節出来る。本発明の水溶性高分子制ガン剤中、アミノエトボジドの含量は、1重量%〜90重量%が望ましく、特に5〜50重量%が好ましい。ここで使用される僅性有機溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジエチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサラン等がある。反応は、-4℃〜80℃において30分〜2日間攪拌下行う。

本発明で用いるアクリル酸の重合物又はアクリル酸とマレイン酸の共重合物には、他のモノマーが共重合されていてもよく、他のモノマー

としては、スチレン、ビニルフラン、N-ビニルピロリドン、メタクリル酸、プロパクリル酸、シトラコン酸、無水マレイン酸、無水シトラコン酸、アクリルアミド、メタクリルアミド、アクリロニトリル、メタクリロニトリル、ジメチルアミノエチルメタクリレート、塩化ビニル、塩化アリル、メチルビニルケトン、エチルビニルケトン、メチルビニルエーテル、ジアリルエーテル、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート、メチルメタクリレート、エチルメタクリレートブタンジオール等が挙げられ、これら他のモノマーは、得られる水溶性高分子制ガン剤の水溶性を損なわない範囲で用いることが出来る。

反応後過剰操作又はゲルろ過法により不必要な低分子物質を反応液から除去し、<sup>①</sup>精製を凍結乾燥し目的とする水溶性高分子アミノエトボジドを得る。IRスペクトル、UVスペクトルから目的物を確認した。高分子アミノエトボジド中のアミノエトボジド含量はUV吸収法を用いて測

定出来る。

本発明の式(1)の構成単位を有する水溶性高分子制ガン剤は、所望に応じナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の薬理的に許容しうる塩に変えたのち制ガン剤として用いてもよい。

#### (実施例)

以下に、本発明の実施例を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 実施例1.

本発明の化合物(No.1)を以下のように作製した。

アクリル酸とマレイン酸の共重合物(平均分子量10,000)500mgを15mlの水に溶解し6mlのジメチルホルムアミドに溶解したN-ヒドロキシスクンイミド70mg、ジクロロヘキシルカルボジイミド150mgを加え、攪拌しながら室温で30分間反応させたのち、アミノエトボジド440mgのジメチルホルムアミド溶液6ml

を加え室温で一晩反応した。

反応後沈殿物をろ別し、ろ液をSephadex G-25カラムにかけUVモニター(280nm)を用いフラクションコレクターで高分子分画を分取した。分取液を凍結乾燥し固形物350mgを得た。IRスペクトルUVスペクトルよりアミノエトボジドが

アミド結合で高分子物質と結合していることを確認した。一部をサンプリングし、283 nmのUV吸収より固形物中のアミノエトボシド濃度を30重量%と算出した。

#### 実施例2

本発明の高分子制ガン剤(N<sub>2</sub>)を次のように作製した。

ポリアクリル酸(平均分子量50,000)450gに水20mlを加え、攪拌しながら6mlのジメチルホルムアミドに溶解したN-ヒドロキシスタジニイミド220g、ジシクロヘキシルカルボジイミド500gを加え攪拌しながら室温で30分間反応させた後、アミノエトボシド440gのジメチルホルムアミド溶液6mlを加え、室温で一夜反応した。実施例1と同様の方法で反応液を精製し、固形物350gを得た。一部をサンプリングし、283 nmのUV吸収より固形物中のアミノエトボシド濃度を22.7重量%と算出した。

#### 〔抗癌剤試験〕

#### 〔発明の効果〕

本発明の制ガン剤は、上記試験例から明らかのように優れた抗癌剤効果を示し、かつエトボシドに比べて水溶性が著しく高いものである。

抗癌剤試験は、CDF1-SLC雌性6週令マウス腹腔内に、マウス白血病L1210細胞10<sup>6</sup>個を接種し、24時間後より1日1回5日間連続で本発明の化合物(N<sub>1</sub>)を5%グルコース水溶液に溶解したものを腹腔内に投与した。

なお、対照群Kは5%グルコース水溶液のみを投与した。

$$\text{延命率} = \frac{\text{本発明化合物投与群の平均生存日数}}{\text{対照群の平均生存日数}} \times 100$$

試験結果を次の表1に示す。

表1 L1210組ガンマウスに対する抗癌剤効果

各投与量における延命率(T/C)				
	40mg/kg	20mg/kg	10mg/kg	5mg/kg
化合物(N <sub>1</sub> )	267	458	471	429
アクリル酸-マレイン酸コポリマー	96	88	92	67

表1から明らかなように、本発明の水溶性高分子制ガン剤は担癌マウスに対して幅広い投与量で延命効果を示した。

特許出願人 日本化学株式会社

特許出願人 財団法人 微生物化学研究会